

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

高危骨髓增生异常综合征的治疗

李世俊, 齐军元

引用本文:

李世俊, 齐军元. 高危骨髓增生异常综合征的治疗[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(12): 996–1002.

LI Shijun, QI Junyuan. Treatment of High-risk Myelodysplastic Syndrome[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(12): 996–1002.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.20.0412>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

复发难治性多发性骨髓瘤治疗的现状与挑战

Current Status and Challenges in Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 759–765 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0871>

肿瘤源性外泌体与白血病关系的研究进展

Advances in Relation Between Tumor-derived Exosomes and Leukemia

肿瘤防治研究. 2019, 46(07): 639–643 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1961>

高强度聚焦超声治疗腮腺癌骨转移顽固性癌痛1例报道

Intractable Cancer Pain of Bone Metastasis from Parotid Gland Cancer Is Treated by High Intensity Focused Ultrasound: A Case Report

肿瘤防治研究. 2017, 44(5): 365–366 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.05.011>

伴复杂核型的慢性髓系白血病急髓变合并T淋巴细胞淋巴瘤/白血病1例并文献复习

Myelogenous Blast Crisis of Chronic Myeloid Leukemia(CML-BC) with Complex Karyotype and T Lymphocyte Lymphoma/Leukemia: A Case Report and Literature Review

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 714–716 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0331>

CD20+多发性骨髓瘤的临床特点和治疗研究

Clinical Characteristics and Treatment of Multiple Myeloma with Positive Expression of CD20

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 34–37 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.007>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2020.20.0412

• 综述 •

高危骨髓增生异常综合征的治疗

李世俊¹综述, 齐军元²审校

Treatment of High-risk Myelodysplastic Syndrome

LI Shijun¹, QI Junyuan²

1. Department of Hematology, Tianjin Fourth Central Hospital, 300140 Tianjin, China;

2. GCP, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Science, 300020 Tianjin, China

Corresponding Author: QI Junyuan, E-mail: qijy@ihcams.ac.cn

Abstract: Myelodysplastic syndrome (MDS) is a kind of hematological malignancies, characterized by malignant clones in hematopoietic stem cells. The treatment mainly focused on epigenetic treatment, chemotherapy, stem cell transplantation and new drugs. This article summarized all these kinds of treatments.

Key words: Myelodysplastic syndrome; High-risk; Treatment

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 骨髓增生异常综合征 (MDS) 是一类造血干细胞恶性克隆性疾病, 其治疗主要集中在表观遗传学治疗、化疗、干细胞移植以及新药方面, 现将各种治疗方法进行综述。

关键词: 骨髓增生异常综合征; 高危; 治疗

中图分类号: R733

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一类造血干细胞恶性克隆性疾病, 主要特点是无效造血、难治性血细胞减少和向急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 转化的高风险。MDS依据国际预后评估体系进行分层治疗。高危MDS指的是国际预后积分系统 (IPSS) ≥ 1.5 分、WHO分型预后积分系统 (WPSS) ≥ 3 分、修订国际预后积分系统 (IPSS-R) >3.5 分的患者。治疗目的为降低异常克隆负荷, 争取获得部分缓解 (PR) 或完全缓解 (CR) 以延缓疾病进展、延长生存时间。国内外针对高危MDS患者的治疗主要集中在表观遗传学治疗、化疗、干细胞移植以及近些年出现的新药治疗, 本文将目前可以治疗高危MDS的方法汇总如下。

1 去甲基化药物

1.1 阿扎胞苷

阿扎胞苷 (AZA) 为胞苷的5-氮杂类似物, 通过整合DNA而发挥抗异常造血细胞的效应。与支持治疗 (BSC) 、小剂量阿糖胞苷或者蒽环类联合阿糖胞苷的化疗等传统治疗相比, 阿扎胞苷可以治疗任何年龄的高危MDS, 其总体生存 (OS) 均明显提高, 平均AML转化时间、CR率、PR率和任何一项造血改善均明显高于传统治疗, 7号染色体异常的高危MDS患者亦可获得更高的OS^[1]。Pappa等发现^[2], 88例高危MDS患者接受阿扎胞苷治疗 (中位年龄74.7岁), 中位应答时间为6.6月, 总反应率 (ORR) (CR和骨髓CR及PR) 为37.7% (23/61), 疾病稳定并血液学改善率为21.3% (13/61), 血液学改善率为33.0% (29/88), 白血病转化率为6.8% (6/88)。故对高龄、体弱等不适合异基因移植的高危MDS患者, 阿扎胞苷被证实明显延长其生存, 成为主要的治疗手段。

1.2 地西他滨

地西他滨作用于DNA, 低剂量时可阻断甲基化, 重新表达肿瘤的抑癌基因, 激发免疫机制, 抑制肿瘤生长^[3]。与传统化疗相比, 地西他滨获得的OS及无进展生存 (PFS) 明显增高^[3]。一项回顾性多中心研究^[4]探究了31例新诊断MDS患者应

收稿日期: 2020-04-23; 修回日期: 2020-07-08

作者单位: 1. 300140 天津, 天津市第四中心医院血液科; 2. 300020 天津, 中国医学科学院血液病医院 (血液学研究所) GCP中心

通信作者: 齐军元 (1966-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事血液系统肿瘤治疗的研究, E-mail: qijy@ihcams.ac.cn

作者简介: 李世俊 (1980-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事血液系统肿瘤治疗的研究

用小剂量地西他滨治疗（每天6 mg/m², d1~7, 4周一疗程），随访4月，CR率为32.3%（10/31），PR率为25.8%（8/31），血液学改善率为9.7%（3/31），ORR为67.7%（21/31），合并严重感染21.7%，严重出血11.6%，该方案疗效显著、不良反应少，提示低剂量地西他滨维持长时间治疗可以发挥免疫调节和抑制恶性克隆的效应，尤其适用于并发症较多的老年患者。此外，有研究发现在携带TP53突变的MDS患者应用地西他滨治疗可以提高CR率，但因为早期复发以及白血病转化，最终不能改善生存^[5]。总之，小剂量地西他滨可以作为治疗高危MDS患者的不错选择。

2 高强度化疗

随着去甲基化药物、骨髓移植和新药的问世，高强度化疗逐渐被淘汰。一项研究评价了435例HMA治疗失败的MDS患者，其中32例接受BSC治疗，ORR为0，中位OS时间为7.3月；35例接受高强度化疗（IC），ORR为14%，中位OS时间为8.9月；虽然IC组比BSC组患者疗效更好，但两组的OS差异无统计学意义。一项299例回顾性研究^[6]发现针对高危MDS患者进行强化疗并不能从实质上改善OS，与其他低强度的治疗相比，没有发现高强度化疗在生存上的获益，并且在高强度化疗后，复发率高达63%，缓解时间缩短至9.9月。

3 异基因造血干细胞移植

迄今为止，异基因造血干细胞移植（Allo-HSCT）虽不能使所有高危MDS患者获益，尤其是高龄、高干细胞移植特定的并发症指数、合并极差细胞遗传学和分子遗传学特征的患者，但仍是目前能够治愈高危MDS的唯一方法^[7]。为了提高移植疗效，在预处理方案、供者选择、移植前减少肿瘤负荷和移植后复发等方面备受关注。

在预处理方案上，清髓性预处理（MAC）方案因为预处理强度的增加减少了复发风险，但是造成MDS患者骨髓抑制及脏器损伤较为严重，并且移植后抗宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）发生率、移植相关死亡率（TRM）增加，生存并未得到改善。减低剂量的预处理（RIC）方案，已被证实可以减少移植相关死亡率，但是以增加疾病复发为代价。即使如此，目前国际上更倾向于选择RIC方案进行移植前预处理。目前，预处理方案主要是在应用氟达拉滨基础上，联合不同烷化剂及免疫抑制剂，因为氟达

拉滨在减低MDS患者肿瘤负荷的同时，亦可发挥免疫抑制作用，可保证移植植物的顺利植入。

在供者选择上，发达国家50%~70%的MDS患者可以找到匹配的无关供者（MUD），尽管GVHD更严重，就总生存和无病生存率来说，匹配的相关供者（RD）和MUD无明显差异。对于年轻的成年患者，同胞全相合供者作为第一选择，对于年长患者更倾向于选择MUD，在没有人类白细胞抗原（HLA）相合供者的情况下，可选择单倍体相合供者的异基因造血干细胞移植。

在移植前为减少肿瘤负荷，可以选择诱导化疗，但存在争议^[8]。人们较容易接受对MDS进展为AML者进行积极的诱导化疗以求达到CR或PR，但这部分患者经过化疗获得缓解的机会不足50%，化疗还可能带来致死性的脏器毒性和感染等并发症，需要视一般状况、脏器功能、输血依赖情况对化疗的利弊进行综合评价。以往NCCN指南对于高危MDS且可以接受Allo-HSCT的患者，推荐诊断后就接受Allo-HSCT且不用进行任何一线治疗，但目前推荐进行桥接治疗，因为患者在等待供者时需要5~6月时间，如果没有桥接治疗，将存在AML转化或者疾病恶化引起严重的感染或出血并发症，最终影响Allo-HSCT的实行。鉴于HMA有效地改变了MDS的疾病进程，提高了血液学反应和生存率，虽然不能达到阻止疾病进展乃至治愈MDS的目的，但可以获得CR或者安全有效地在移植前减少原始细胞比例，所以HMA作为移植前的桥接治疗已经成为提高Allo-HSCT疗效的希望。一项前瞻性研究^[9]评估了在移植前应用阿扎胞苷耐受性良好，能够在移植前合理控制疾病，Allo-HSCT后随访30月，结果1年PFS和OS分别是52%和62%。所以，以HMA为代表的桥接治疗可以提高Allo-HSCT疗效^[10]。

移植后复发仍是移植失败的主要原因，AZA作为HSCT后的维持治疗已经展示出可以增加调节性T细胞和杀伤T细胞（CTL）的数量，增加移植后抗白血病效应且不伴有GVHD的增加，延长MDS患者异基因移植后的无事件生存（event-free survival, EFS）与OS，延缓其血液学复发时间，同时对骨髓移植失败的高危MDS患者也可挽救治疗。Schroeder等探索阿扎胞苷联合供体淋巴细胞输注（DLI）治疗Allo-HSCT后复发的MDS患者，结果显示治疗后反应率为30%，其中CR率为23%（7/30），PR率为7%（2/30），16.7%（5/30）反应患者获长期生存，对于伴有骨髓增

生异常特征、较低原始细胞计数及不良细胞遗传学的患者，该治疗方案更能获得较好的CR率^[11]。此外，针对MRD的免疫治疗是预防移植后复发的重要举措。黄晓军团队^[12]对Allo-HSCT后MRD阳性的高危MDS患者（n=47）进行了研究，在接受IFN- α 和化疗联合DLI（chemo-DLI）治疗2年后，IFN- α 和chemo-DLI治疗组的累积复发率和非复发死亡率分别为14.5%和21.4%（P=0.377），9.1%和0.0%（P=0.985），IFN- α 和chemo-DLI治疗组在治疗后无病状态和2年OS分别为76.4%和78.6%（P=0.891），84.3%和84.6%（P=0.972），提示Allo-HSCT后MRD阳性的高危MDS患者进行针对MRD的免疫治疗是有效的，而IFN- α 和chemo-DLI的有效性类似。

4 新药治疗

4.1 Guadecitabine（SGI-110）

Guadecitabine（SGI-110）是新一代HMA，它在HMA耐药患者中产生了20%~25%反应，可以明显降低体内甲基化水平。有研究SGI-110治疗40例高危MDS患者（每天60 mg/m²皮下注射，连续用药5 d，周期为28 d），6周期后，28%的患者获得CR，整体反应率为61%，最好的反应率发生在第3个疗程后，中位OS为15.2月，中位EFS为10.8月。所以，对于复杂核型、治疗相关MDS和TP53突变的高危MDS患者，SGI-110可作为一线治疗^[13]。

4.2 Enasidenib（AG-221）

Enasidenib（AG-221）是一种mIDH2蛋白的小分子变构抑制剂，针对IDH2阳性的髓系肿瘤反应性良好。Stein等对IDH2突变的MDS患者研究发现，即使是处于高危阶段或之前HMA治疗无效的患者，单药AG-221（100 mg/d，口服，周期为28 d）的治疗反应率仍高于50%^[13]。但MDS的靶向性突变发生率低，IDH作为最高频率的突变仅代表了5%~15%的总人群，且即使对于进展期患者反应率达到30%~40%，但反应的持续时间仍旧短暂。

4.3 Hh通路抑制剂

在成长的胚胎中，Hh信号通路调节细胞分化和自我更新，在成人组织中处于沉默状态，但在白血病干细胞（LSC）中证实存在Hh信号的异常。Glasdegib（PF-04449913）是一个口服的针对Hh通路的平滑成分（SMO）的抑制剂，一项I B期研究发现，高危MDS患者接受Glasdegib联合低剂量的阿糖胞苷或地西他滨，或者联合阿糖胞苷/柔红霉素均可以耐受^[14]，未

接受治疗的高危MDS患者接受Glasdegib联合低剂量的阿糖胞苷，与单药低剂量的阿糖胞苷相比，可以提高OS。

4.4 BCL-2抑制剂

MDS患者的ASXL1、RUNX1、TP53和EZH2突变降低了患者疗效，HMA或异基因HSCT等常规的治疗方法仅能提高部分生存率，不能提高疗效。近期发现BCL-2抑制剂（ABT-199）可以通过选择性驱使高危MDS干/祖细胞进入细胞凋亡，诱导MDS细胞死亡，并在临幊上得到证实，可使高危MDS患者获益^[15]。

4.5 免疫调节药物

在MDS中，免疫调节异常通过几个机制参与MDS发病，包括T细胞介导的骨髓抑制、细胞因子表达、初始免疫的通路过度活化和间充质干细胞变异^[16-17]。高危MDS患者细胞因子表达与低危MDS不同，表现为下调炎性反应细胞因子IFN- γ 、TNF- α 、IL-17、IL-12，并表达高水平的抗炎性反应细胞因子IL-10和可溶性IL2受体；间充质干细胞通过旁分泌和细胞间相互作用对周围的T细胞发挥免疫抑制作用；骨髓基质中骨髓来源的抑制细胞（MDSCs）、异常的免疫抑制细胞阻止T细胞、NK细胞的成熟及扩增。上述机制共同损伤免疫监视，参与致病性MDS克隆免疫逃逸及扩增，以及白血病的转化。提示免疫调节性药物具有治疗高危MDS的潜能。

4.5.1 来那度胺 来那度胺作为具有免疫调节多面性药物，通过调节细胞因子达到改变免疫微环境治疗低危MDS的作用，尤其是伴有5q-的低危MDS可以获得56%~82%反应率。但对于高危MDS患者疗效欠佳，Chen等报道了9例伴有5q-的高危MDS患者接受来那度胺单药治疗，仅2例获得CR，CR持续时间仅6月^[18]；Zeidan等^[19]研究报道了单药治疗可获得35%的反应率。Jain等^[20]发现，低剂量的氟法拉滨联合来那度胺治疗高危老年MDS患者安全、有效，增加了T细胞、NK细胞数量，恢复了免疫活性，上调了IFN- γ 等表达水平，最终调节了机体免疫。故来那度胺的联合治疗可作为高危MDS的治疗选择之一。

4.5.2 免疫检查点抑制剂 程序化细胞死亡受体1（PD-1）和程序化细胞死亡配体1（PD-L1）代表了免疫检查点，肿瘤细胞通过表达PD-L1逃避宿主免疫系统，所以这些检查点成为了治疗靶点^[21]。高危MDS患者不仅恶性克隆细胞表达上调PD-1/PD-L1，其周围的间充质细胞也表达上调，它们

相互作用抑制T细胞，调节表观遗传学，增加细胞的凋亡和肿瘤的耐受^[22]，故免疫检查点抑制剂通过修饰表观遗传学可以治疗高危MDS。Zeidan等^[23]的一项PD-1抑制剂（ipilimumab）临床研究发现，高危MDS且HMA治疗失败的患者中2例获得CR（7%），6例患者疾病稳定>46周，3例患者疾病稳定>54周，平均OS 294天，且有反应的患者增加了诱导型T细胞辅助刺激因子的表达，揭示了Ipilimumab单药疗效。

4.6 吉妥单抗

吉妥单抗（GO）是抗CD33的抗体，约75%的原始粒细胞表达CD33，其应用于急性髓系白血病治疗，可以获得27%ORR，平均OS为32周，目前临床试验关注于联合GO治疗高危MDS^[24]。Jabbar等应用氟达拉滨、阿糖胞苷联合GO治疗高危MDS并未得到治疗反应^[25]。GO联合IL-11治疗CD33表达超过80%的高危MDS患者，发现25%患者获得治疗反应，而在CD33表达少于80%的患者中未获得治疗反应^[26]。当高危MDS患者应用GO联合三氧化二砷治疗时，反应率为30%^[27]。GO联合地西他滨治疗复发的MDS患者，CR率得到提高但OS并未提高^[28]。所以，在治疗前检测高危MDS患者CD33表达率，是决定GO疗效的关键。

4.7 硼替佐米

在高危MDS转化为白血病过程中，NF-κB参与重要步骤的调节，硼替佐米可以阻断NF-κB调节剂IκB的降解，通过抑制NF-κB活性治疗高危MDS。Natarajan-Amé等^[29]应用硼替佐米和低剂量阿糖胞苷治疗43例高危MDS患者，平均OS为13月，28%获得治疗反应，包括CR 1例，骨髓CR 3例，PR 5例，血液学改善3例；对之前未进行治疗的患者，平均OS为15月，36%获得治疗反应，其中CR率11%，PR率13%，血液学改善率2.5%，获得治疗反应的患者均有较好的总体生存率，其中1例CR和3例骨髓CR具有复杂染色体核型，提示硼替佐米联合低剂量阿糖胞苷治疗高危MDS可以比单独低剂量阿糖胞苷治疗提高疗效，特别是对于具有复杂染色体核型的患者。

4.8 衔接分子

一类新的衔接分子，包括双特异性杀伤衔接子（BIKE），双特异性T细胞衔接子（BITE），三特异性杀伤衔接子（TriKE）和双重亲合重定向（DART）抗体衔接恶性细胞上的特定抗原决定基和细胞毒性细胞，将这两种细胞聚集在一起可以近距离杀伤靶细胞。一些体内外实验已证实疗

效显著：体外应用CD16×CD33BIKE逆转MDSC对NK细胞的免疫抑制，诱导MDSC裂解靶细胞，这种疗法对所有患者样本有效，不论疾病所处的阶段；添加一个修饰的IL-15交联到CD16×CD33骨架中，创建了一个CD16×CD33×IL-15 TriKE，不仅增加了NK细胞介导的杀伤，同时还通过IL-15刺激NK细胞增殖，在体内，TriKE优于BIKE，目前正在高危MDS中进行I/II期临床试验；CD123xCD3 DART（flotetuzumab）治疗高危MDS的I期研究的结果显示ORR达43%^[30]。

5 联合治疗

对于不能接受异基因造血干细胞移植且HMA单药治疗失败的高危MDS患者，除了选择新药治疗之外，还可以选择联合治疗来提高疗效。其中以HMA为基础的联合治疗最受关注。地西他滨联合CAG方案治疗高危MDS展现出优于CAG方案和地西他滨单药方案的表现^[31]。

阿扎胞苷联合来那度胺（Aza-Len）试图针对骨髓微环境和细胞调控机制，延缓疾病进展。一项Aza-Len的II期临床设计为诱导治疗6月，巩固治疗6月，维持治疗12月，发现ORR为72%（18/25），其中CR 6例（24%）、骨髓CR 3例（12%），血液学改善9例（36%），6月时，6例患者中的4例获得了完全细胞遗传学反应，2例为5q-，中位PFS为12.00±1.36月，中位OS为12.00±1.7月，12例获得生活质量改善，在高危老年伴有不良预后的MDS患者中论证了Aza-Len较高的反应率（72%）和可以耐受的安全性，但获得的PFS和OS相对较短^[32]。故阿扎胞苷联合来那度胺治疗高危MDS可使患者获得更好的治疗反应率与缓解率。

HMA增加了外周血单个核细胞和骨髓细胞的PD-1表达，在阿扎胞苷耐药的患者中，PD-1、PD-L1和PD-L2的表达亦存在增加趋势，表明高危MDS的抑制性微环境可保护原始细胞免于被杀伤，提示抑制免疫检查点的上调可以治疗阿扎胞苷耐药的MDS患者，而且共同抑制PD-1/PD-L1轴是一种阻止或者克服阿扎胞苷耐药的潜在治疗方法。Garcia-Manero在治疗MDS患者中发现，阿扎胞苷联合PD-1抑制剂Nivolumab的ORR为69%，提示两个药物具有协同作用。此外，PD-L1抑制剂Atezolizumab和Durvalumab也可联合HMA治疗^[33]。故阿扎胞苷联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗高危MDS患者可获得协同疗效。

BET蛋白的蛋白结构域是组成表观遗传读取蛋白,识别、接合乙酰化赖氨酸残留物的最主要部分,作为BET家族的一员,结构域包涵体4(BRD4)通过诱导促生长基因的表达而发挥作用,并已被描述为AML的治疗靶点。BRD4产生两个主要的转录变异:延长和缩短。同种延长的BRD4的C端被认为是维持正常核染色质结构的重要部分,相反,缩短变异的BRD4在MDS患者中表达增加,是一个新的MDS独立预后因素^[33]。有研究展示阿扎胞苷耐药的MDS细胞明显增加了BRD4、BRD2和DNMT1的表达。BRD4抑制剂(JQ1)和阿扎胞苷联合在诱导细胞凋亡上比单药JQ1或者阿扎胞苷更有效,预示了BET抑制剂联合阿扎胞苷是治疗高危MDS的新希望^[34]。

阿扎胞苷联合口服的Rigosertib对于HMA耐药的患者可以获得65%的骨髓反应率;在2019年第24届The European Hematology Association上SC Navada汇报,标准剂量阿扎胞苷联合Rigosertib治疗未接受HMA和HMA失败患者的Ⅱ期临床研究,其ORR可达到77%,对于未接受HMA治疗者可达到88%,再次证明了临床疗效。

6 免疫细胞治疗

在过去十年间,NK细胞治疗恶性肿瘤进行多次临床试验,从Ⅰ/Ⅱ期临床试验已经证实异基因来源的NK细胞耐受良好,可以在体内存活并扩增,进而诱导疾病完全缓解。首个应用异基因NK细胞治疗耐药或复发的高危MDS^[35]发现,16例高危MDS患者接受FC方案联合完全淋巴细胞辐照序贯IL2激活的单倍同一性的NK细胞输注治疗,患者的耐受性良好,所有患者在NK细胞输注后的7~14天可以检测到供者淋巴细胞和原始细胞的减少,以及CD8⁺T细胞的活性减低,炎性反应因子水平减低,同时患者表现出具有活性的Ki67⁺CD127F^{ox}P3⁺CD25hiCD4⁺Treg细胞的增长,6/16患者表现出CR、mCR或者PR的反应性,在获得反应的患者中,携带高危突变的克隆在接受NK细胞治疗后消失。总之,NK细胞的治疗可以给高危MDS患者带来新的治疗前景。

Ma等报道了1例高危老年MDS患者接受地西他滨联合CAG联合化疗后36 h输注患者儿子外周血单个核细胞,患者接受4周期治疗,患者于第一周期后获得CR,治疗结束后4年患者疾病仍为CR^[36],提示地西他滨为基础的化疗联合单倍体淋巴细胞输注适合老年高危MDS患者,且安全有效。

7 CART治疗

Stevens等^[37]报道了高危MDS特异性分子和细胞特征的相关研究,发现细胞表面抗原CD123在MDS干细胞上表达上调,结合CD123从低危、中危到高危表达逐渐升高的特点^[38],研究者利用CD123特异性抗体合成了包含单一可变片段的CD123CAR,这个片段合成在人类免疫球蛋白G4Fc区段上接合CD28共刺激分子区段、CD3z信号区段,可以表达在健康供者和MDS患者来源的T淋巴细胞上,具有高效性,并在体外和动物模型中得到证实可以成功清除MDS克隆^[39]。这个结果支持了CD123靶向性CAR T细胞可以作为治疗高危MDS的新选择。

8 疫苗

免疫肽段疫苗在高危MDS患者中获得一些数据:WT1是表达在MDS异常细胞上的蛋白质,WT1肽段疫苗应用于MDS治疗获得不错的结果;PR1(来源于蛋白酶3和中性粒细胞弹性蛋白酶的HLA-A2限制的肽段)通过CTL可以识别并杀伤恶性克隆细胞,一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验^[40]在HLA-A2⁺患者中评估了PR1疫苗治疗高危MDS的临床活性,11例高危MDS接受了3~6次PR1肽段疫苗,24%患者获得CR、PR及血液学改善,结果提示PR1肽段疫苗诱导了特异性免疫,获得临床反应。

9 中药

近些年中医认为高危MDS多以毒蕴为主,同时正虚邪伏,瘀而化热,热入骨髓,自骨髓向外蒸发,引动肝中伏火,耗伤精血而发病^[41],治疗应以“解毒”为主,应重用清热解毒、活血化瘀中药,兼以补虚,佐以健脾益肾,使祛邪而不伤正,扶正利于祛邪^[42]。

10 总结和展望

高危MDS治愈希望在异基因干细胞移植,若不能从移植获益,应首选去甲基化药物为基础的单药或者联合治疗,若HMA治疗失败后,可以选择新药治疗、免疫细胞、疫苗以及CART治疗,亦可以辅助中药治疗,总之,高危MDS的治疗多种多样,可为不同的患者提供最适合的选择。随着新的治疗手段大量开发,将会有更多的临床试验治疗高危MDS,未来高危MDS的治疗将会越来越精准,疗效亦会越来越高,最终获得OS的提升。

参考文献:

[1] Di'ez-Campelo M, Lorenzo JI, Itzykson R, *et al*. Azacitidine improves outcome in higher-risk MDS patients with chromosome 7 abnormalities: a retrospective comparison of GESMD and GFM registries[J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(3): 350-359.

[2] Pappa V, Anagnostopoulos A, Eleni Bouronikou E, *et al*. A retrospective study of azacitidine treatment in patients with intermediate-2 or high risk myelodysplastic syndromes in a real world clinical setting in Greece[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(2): 184-195.

[3] 张前鹏, 韩永胜, 皖湘, 等. 地西他滨与传统化疗治疗中、高危骨髓增生异常综合征的临床比较[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1): 197-201. [Zhang QP, Han YS, Wan X, *et al*. Comparison of decitabine regimen and traditional chemotherapy regimen in treatment of patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2018, 26(1): 197-201.]

[4] Li H, Wang L, Wu Y, *et al*. Very-Low-Dose decitabine is effective in treating intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Acta Haematol*, 2017, 138(3): 168-174.

[5] Chang CK, Zhao YS, Xu F, *et al*. TP53 mutations predict decitabine-induced complete responses in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(4): 600-608.

[6] Schuler E, Zadrozny N, Blum S, *et al*. Long-term outcome of high risk patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia receiving intensive Chemotherapy[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(12): 2325-2332.

[7] de Witte T, Bowen D, Robin M, *et al*. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel[J]. *Blood*, 2017, 129(13): 1753-1762.

[8] Sengsayadeth S, Labopin M, Boumendil A, *et al*. Transplant outcomes for secondary acute myeloid leukemia: acute leukemia working party of the European society for blood and bone marrow transplantation study[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(7): 1406-1414.

[9] Nishihori T, Perkins J, Mishra A, *et al*. Pretransplantation 5-azacitidine in high-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(6): 776-780.

[10] Sohn SK, Moon JH. Survey of expert opinions and related recommendations regarding bridging therapy using hypomethylating agents followed by allogeneic transplantation for high-risk MDS[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 95(2): 243-250.

[11] Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, *et al*. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Leukemia*, 2013, 27(6): 1229-1235.

[12] Mo X, Zhang X, Xu L, *et al*. Minimal residual disease-directed immunotherapy for high-risk myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Front Med*, 2019(13): 354-364.

[13] Stein EM, Fathi AT, DiNardo CD, *et al*. Enasidenib in patients with mutant IDH2 myelodysplastic syndromes: a phase 1 subgroup analysis of the multicentre, AG221-C-001 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(4): e309-e319.]

[14] Savona MR, Pollyea DA, Stock W, *et al*. Phase I B study of glasdegib, a Hedgehog pathway inhibitor, in combination with standard chemotherapy in patients with AML or high-risk MDS[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(10): 2294-2303.

[15] Reidel V, Kauschinger J, Hauch RT, *et al*. Selective inhibition of BCL-2 is a promising target in patients with high-risk myelodysplastic syndromes and adverse mutational profile[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(25): 17270-17281.

[16] Zeidan AM, Knaus HA, Robinson TM, *et al*. A Multi-center Phase I Trial of Ipilimumab in Patients with Myelodysplastic Syndromes following Hypomethylating Agent Failure[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(15): 3519-3527.

[17] Montoro J, Gallur L, Merchan B, *et al*. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(8): 1349-1356.

[18] Chen Y, Kantarjian H, Estrov Z, *et al*. A Phase II Study of Lenalidomide Alone in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndromes With Chromosome 5 Abnormalities[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012, 12(5): 341-344.

[19] Zeidan AM, Smith BD, Carraway HE, *et al*. A phase 2 trial of high dose lenalidomide in patients with relapsed/refractory higher-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia with trilineage dysplasia[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(2): 241-247.

[20] Jain P, Klotz J, Dunavin N, *et al*. Cellular immune profiling after sequential clofarabine and lenalidomide for high risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Res Rep*, 2017, 7: 40-44.

[21] Chokr N, Farooq H, Guadalupe E. Fulminant Diabetes in a Patient with Advanced Melanoma on Nivolumab[J]. *Case Rep Oncol Med*, 2018, 2018: 8981375.

[22] Sallman DA, Davila ML. Is Disease-Specific Immunotherapy a Potential Reality for MDS?[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17S: S26-S30.

[23] Zeidan A, Zeidner J, Duffield A, *et al*. Stabilization of myelodysplastic syndromes (MDS) following hypomethylating agent (HMAs) failure using the immune checkpoint inhibitor ipilimumab: a phase I trial[J]. *Blood*, 2015, 126(23): 1666.

[24] Sanford D, Garcia-Manero G, Jorgensen J, *et al*. CD33 is frequently expressed in cases of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia with elevated blast count[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(8): 1965-1968.

[25] Jabbour E, Garcia-Manero G, Cortes J, *et al*. Twice-Daily Fludarabine and Cytarabine Combination With or Without Gentuzumab Ozogamicin is Effective in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia, High-Risk Myelodysplastic Syndrome, and Blast-Phase Chronic Myeloid Leukemia[J]. *Clin*

Lymphoma Myeloma Leuk, 2012, 12(4): 244-251.

[26] Estey EH, Thall PF, Giles FJ, *et al*. Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high-dose cytosine arabinoside[J]. Blood, 2002, 99(12): 4343-4349.

[27] Sekeres MA, Maciejewski JP, Erba HP, *et al*. A Phase 2 study of combination therapy with arsenic trioxide and gemtuzumab ozogamicin in patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia[J]. Cancer, 2011, 117(6): 1253-1261.

[28] Daver N, Kantarjian H, Ravandi F, *et al*. A phase II study of decitabine and gemtuzumab ozogamicin in newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome[J]. Leukemia, 2016, 30(2): 268-273.

[29] Natarajan-Amé S, Park S, Ades L, *et al*. Bortezomib combined with low-dose cytarabine in Intermediate-2 and high risk myelodysplastic syndromes. A phase I/II Study by the GFM[J]. Br J Haematol, 2012, 158(2): 232-237.

[30] Rettig MP, Godwin J, Vey N, *et al*. Preliminary translational results from an ongoing phase 1 study of flotetuzumab, a CD123 x CD3 Dart®, in AML/MDS: rationale for combining flotetuzumab and anti-PD-1/PD-L1 immunotherapies[J]. Blood, 2017, 130(Suppl 1): 1365.

[31] 张婧玲, 曹颖平, 李景岗. 地西他滨联合CAG治疗中、高危骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病的疗效与安全性的Meta分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(2): 494-503. [Zhang JL, Cao YP, Li JG. Efficacy and safety of decitabine combined with CAG (Cytarabine, Aclarubicin, G-CSF) for patients with intermediate or high risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a meta-analysis[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2019, 27(2): 494-503.]

[32] Mittelman M, Filanovsky K, Ofran Y, *et al*. Azacitidine- lenalidomide (ViLen) combination yields a high response rate in higher risk myelodysplastic syndromes (MDS)-ViLen-01 protocol[J]. Ann Hematol, 2016, 95(11): 1811-1818.

[33] Boddu P, Kantarjian H, Garcia-Manero G, *et al*. The emerging role of immune check point based approaches in AML and MDS[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(4): 790-802.

[34] Pericole FV, Lazarini M, Paiva LBd, *et al*. BRD4 Inhibition Enhances Azacitidine Efficacy in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes[J]. Front Oncol, 2019, 9: 16.

[35] Björklund AT, Carlsten M, Sohlberg E, *et al*. Complete Remission with Reduction of High-Risk Clones following Haploidentical NK-Cell Therapy against MDS and AML[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(8): 1834-1844.

[36] Ma Y, Shen J, Wang LX. Successful treatment of high-risk myelodysplastic syndrome with decitabine-based chemotherapy followed by haploidentical lymphocyte infusion[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(16): e0434.

[37] Stevens BM, Zhang W, Polley DA, *et al*. CD123 CAR T cells for the treatment of myelodysplastic syndrome[J]. Exp Hematol, 2019, 74: 52-63.

[38] Stevens BM, Khan N, D'Alessandro A, *et al*. Characterization and targeting of malignant stem cells in patients with advanced myelodysplastic syndromes[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3694.

[39] Zhang W, Stevens BM, Budde EE, *et al*. Anti-CD123 CAR T-cell therapy for the treatment of myelodysplastic syndrome[J]. Blood, 2017, 130(Suppl 1): 1917.

[40] Qazilbash MH, Wieder E, Thall PF, *et al*. PR1 peptide vaccine induces specific immunity with clinical responses in myeloid malignancies[J]. Leukemia, 2017, 31(3): 697-704.

[41] 徐孟, 陈斌. 陈斌教授治疗骨髓增生异常综合征经验[J]. 中西医结合研究, 2017, 9(5): 275-276, 278. [Xu M, Chen B. Professor Chen Bin's experience in treatment of myelodysplastic syndrome[J]. Zhong Xi Yi Jie He Yan Jiu, 2017, 9(5): 275-276, 278.]

[42] 周振环, 杨淑莲, 王茂生, 等. 中西医结合治疗高危骨髓增生异常综合征33例[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(12): 864. [Zhou ZH, Yang SL, Wang MS, *et al*. The combined treatment of traditional Chinese medicine and western medicine in 33 patients with high-risk myelodysplastic syndrome[J]. Zhejiang Zhong Yi Za Zhi, 2018, 53(12): 864.]

[编辑: 周永红; 校对: 杨卉]

作者贡献:

李世俊: 文献检索及文章撰写

齐军元: 文章审校